

Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik, Magdalena Łuczak,
Maciej Cymerys, Wiesław Bryl

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych Akademii Medycznej w Poznaniu

Znaczenie czynnika martwicy nowotworu (TNF- α) w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością

Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF- α) and Its Role in Pathogenesis of Obesity-Associated Hypertension

Summary

The strong association between obesity and hypertension has been demonstrated in the general population. According to NHANES II study the risk of arterial hypertension is 3-times higher in obese comparing with non-obese subjects. Mechanisms involved in the development of obesity-related hypertension have not been clearly identified. Substances having hormonal features, produced by adipose tissue, need closer attention. One of the substances is tumor necrosis factor (TNF- α) — pleiotropic cytokin, known primary for its role in the immune response and cancer. Its potential role in pathogenesis of arterial hypertension has been analysed recently. The influence of TNF on blood pressure is probably indirect. Its action is expressed by induction of insulin resistance, increased leptin secretion, endothelin production and influence on renin-angiotensin-aldosterone system.

key words: arterial hypertension, obesity, tumor necrosis factor, insulin resistance, leptin, endothelin

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 2, pages 133–141.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze od wielu lat stanowi ważny problem medyczny i społeczny. Obecnie w Polsce

nadciśnienie dotyczy ponad 20% całej populacji, a w grupie wiekowej 35–64 lat stwierdza się je u 36% kobiet i u 46% mężczyzn [1]. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego i zagrożenia z nim związane oraz ciągle niezadowalające rezultaty leczenia powodują, że zajmuje ono ciągle istotne miejsce w badaniach nad czynnikami i mechanizmami jego indukcji. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na istnienie zależności między otyłością a nadciśnieniem tętniczym. Pierwsze doniesienia o częstszym występowaniu nadciśnienia tętniczego w grupie osób otyłych opublikowano w latach 20. miniego wieku [2–3]. Analiza 31 doniesień, której dokonał Chiang i wsp. w 1969 roku [4], wykazała, iż przyrostowi masy ciała postępującemu wraz z wiekiem towarzyszył równoczesny wzrost ciśnienia tętniczego. W badaniu Framingham stwierdzono, iż przyrost masy ciała o 4,5 kg wiązał się ze wzrostem ciśnienia tętniczego o 4 mm Hg [5]. W innych badaniach wykazano, że spadkowi masy ciała u otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym towarzyszył spadek ciśnienia nawet wówczas, gdy utrzymywano znaczne spożycie soli [6, 7]. Według badania NHANES II (*Second National Health And Nutrition Examination Study*) ryzyko pojawienia się nadciśnienia tętniczego jest trzykrotnie większe u osób otyłych niż u osób bez otyłości [8].

Złożony mechanizm patogenetyczny rozwoju nadciśnienia tętniczego w grupie osób otyłych nie jest do końca znany. Opisano liczne współistniejące i często współzależne mechanizmy biorące udział w rozwoju nadciśnienia, do których należą: nadmierne pobudzenie układu współczulnego [9–12], tkankowa oporność na insulinę [9, 10], niezdolność ne-

Adres do korespondencji: lek. med. Paweł Bogdański
Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych AM w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (061) 843–64–67, faks: (061) 847–85–29
e-mail: pbogd@polbox.com



Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

rek do wydalania sodu [9]. Wnikliwa analiza funkcji tkanki tłuszczowej oraz substancji przez nią produkowanych ujawniła nowe aspekty patogenezy nadciśnienia tętniczego towarzyszącego otyłości.

Otyłość to patologiczny stan ustroju, spowodowany zwiększonym magazynowaniem tłuszczu wskutek zaburzenia kontroli przyjmowania pokarmu i/lub nieodpowiedniego wydatkowania energii. Etiologia otyłości jest złożona i wieloczynnikowa. W patogenezie otyłości uczestniczą zarówno czynniki środowiskowe (ok. 60%), jak i genetyczne (ok. 40%). Podkreśla się, iż tkankę tłuszczową można traktować jako tkankę endokrynną, ponieważ syntetyzuje ona i zwalnia do układu krążenia aktywne substancje wykazujące regulacyjny wpływ na kontrolę głodu oraz wydatkowanie energii [13]. Substancją, której przypisuje się istotne znaczenie w kontroli masy ciała, jest czynnik martwicy nowotworu (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*).

Czynnik martwicy nowotworu — TNF- α

Czynnik martwicy nowotworu to plejotropowa cytokina, której działanie do niedawna kojarzono ze złożonym wpływem na układ immunologiczny oraz z jej właściwościami przeciwnowotworowymi, takimi jak np.: pobudzanie i hamowanie wzrostu, wpływ na proliferację oraz różnicowanie komórek, angiogenezę, działanie cytotoksyczne lub immunomodulujące [14].

Istnieją dwa podobne do siebie czynniki: czynnik martwicy nowotworu (czyli kachektyna) i limfotoksyna. Są one kodowane przez różne geny i u człowieka są homologiczne w 28%. Kachektynę nazwano TNF- α , a limfotoksynę — TNF- β . Ostatnio TNF- α coraz częściej nazywa się po prostu TNF. *Locus* genu kodującego TNF znajduje się na 6 chromosomie w obrębie genów głównego układu zgodności tkankowej. Składa się on z 4 eksonów i 3 intronów [15].

Znanym miejscem produkcji TNF były głównie makrofagi i monocyty. Wyniki ostatnich badań wskazują, że potencjalnym źródłem jego syntezy są również komórki niezwiązane z układami immunologicznymi, tj. komórki mięśniowe i komórki tłuszczowe [16–18]. Opisano bardzo dużo stymulatorów produkcji tej cytokiny. Pod ich wpływem jest produkowany polipeptyd prekursorowy, związany z błoną komórkową o ciężarze 26 kDa. Po jego proteolizie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej uwalniany jest końcowy produkt o masie 17 kDa. Aktywny biologicznie TNF występuje w postaci trimerów połączonych niekowalencyjnie. Kachektyna nie posiada swoistości gatunkowej (TNF myszy i ludzki są homologiczne w 79%).

Działanie TNF polega na wpływie na swoiste receptory. Zidentyfikowano dwa typy receptorów o różnej masie cząsteczkowej i stopniu glikozylacji: TNFR1 — p55 (55 kDa) i TNFR2 — p75 (75 kDa). Ze względu na większą masę molekularną, niedawno oznaczone ludzkie formy receptorów dla TNF oznaczają się jako p60 i p80. Obie formy receptorów są glikozylowanymi proteinami związanymi z błonami komórkowymi większości typów komórek. Wzajemny stosunek liczby tych receptorów jest różny w różnych tkankach. Mimo znacznego podobieństwa zewnątrzkomórkowych domen obydwu receptorów, powinowactwo TNF jest większe do pierwszego typu receptora [19]. Stwierdzono ponadto, iż z receptorami dla TNF mogą się wiązać także inne cytokiny, modulując w ten sposób jego działanie. TNFR1 pełni znaczącą rolę w prozapalnej i cytotoksycznej odpowiedzi, TNFR2 prawdopodobnie moduluje odpowiedź generowaną po pobudzeniu receptora TNFR1 [20].

Sygnały przekazywane przez receptory dla TNF prowadzą do aktywacji kinaz białkowych A i C, a także czynników transkrypcyjnych NF- κ B i AP-1. Jednak dokładna biologiczna funkcja i znaczenie obu receptorów w transdukcji sygnału nie są znane.

Z powodu wysokiego powinowactwa receptorowego TNF wywiera swoje działanie w mechanizmie autokrynnym i parakrynnym (w niskich stężeniach) oraz endokrynnym (w wysokich stężeniach).

Poza formami receptorów związanymi z błoną komórkową istnieją także ich rozpuszczalne formy, powstałe po proteolizie domen zewnątrzkomórkowych receptorów TNFR1 i TNFR2 [21, 22]. Wykazują one większe powinowactwo do TNF niż receptory związane z błonami komórkowymi. Ich efekt biologiczny zależy od stężenia. W niskich stężeniach wzmacniają one działanie TNF poprzez stabilizację bioaktywnego trimery. W wysokich stężeniach hamują jego działanie — TNF związany z rozpuszczalnymi fragmentami receptorów traci zdolność łączenia się z receptorami błonowymi. Znaczenie tego zjawiska prawdopodobnie wiąże się z częścią mechanizmu regulującego wpływ TNF na procesy przez niego wywoływane [23].

TNF a otyłość

Tkanka tłuszczowa jest miejscem stałej ekspresji i sekrecji TNF [16–18, 24–28]. U osób otyłych zwiększona jest ekspresja tego peptydu [29], czego odzwierciedleniem jest jego zwiększone stężenie w surowicy [26]. W badaniach przeprowadzonych przez Hotamisligila i wsp. [30] wykazano zwiększoną ekspresję TNFR2 w tkance tłuszczowej u osób

otyłych (z silną korelacją ze wskaźnikiem masy ciała — BMI [*body mass index*]). Stwierdzono ponadto, iż poziom rozpuszczalnych receptorów (sTNFR2) jest sześciokrotnie wyższy u osób otyłych niż u osób z grupy kontrolnej. Nie obserwowano natomiast zmian w stężeniu TNFR1 mRNA i sTNFR1. Wyniki badania sugerują, iż TNFR2 może spełniać rolę w otyłości, modulując działanie TNF.

Wyniki badań niektórych autorów dowodzą, że stężenie TNF jest podwyższone szczególnie w przypadku otyłości brzusznej. W tej grupie chorych obserwowano dodatnią korelację ze stosunkiem talia-biodro (WHR, *waist to hip ratio*) [16, 17, 31]. Spadek masy ciała wiązał się ze znaczącym obniżeniem stężenia TNF w surowicy [26]. Regularny wysiłek fizyczny był kolejnym czynnikiem, który powodował spadek stężenia TNF i sTNFR2 [32]. Na podstawie ostatnich badań, które przeprowadzili Morin i wsp. [33], wykazano, że zawartość tłuszczu w diecie może również wpływać na stężenie TNF mRNA w adipocytach. U szczurów rasy Wistar, otrzymujących izoenergetyczną dietę, ale o większej zawartości tłuszczu (45% vs. 12% w grupie kontrolnej), wykazano wyższą ekspresję genu dla TNF w tkance tłuszczowej.

Czynnik martwicy nowotworu, konstytutywnie wydzielany przez tkankę tłuszczową, jest przenoszony przez układ krążenia do odległych miejsc (mięśnie szkieletowe, wątroba, serce), wykazując cechy charakterystyczne dla substancji hormonalnej. Organ będący stałym miejscem produkcji i sekrecji tej substancji (tkanka tłuszczowa) można więc określić jako organ endokrynnny [26]. Czynn timerwicy nowotworu jest obok leptyny kolejnym dowodem potwierdzającym hipotezę „lipostatową”, wprowadzoną przez G.C. Kennedy’ego przed niemal 50 laty [34].

Czynnik martwicy nowotworu wykazuje wiele właściwości zbliżonych do leptyny. Ekspresja i synteza zachodzą w tkance tłuszczowej. Drogą krwionosną TNF może oddziaływać na podwzgórze, wpływając na komórki nerwowe regionu *circumventricular*, leżącego poza barierą krew-mózg, lub poprzez wpływ na komórki nerwowe regionu afferentnego nerwu błędnego. Doczaszkowe podanie TNF szczurom powodowało nasiloną stymulację termogenezy [35]. Prawdopodobnie wiązała się ona z obserwowanym wzrostem stężenia interleukiny-1 i leptyny [36].

Udział TNF w kontroli masy ciała przejawia się również we wpływie na metabolizm tkanki tłuszczowej. Czynn timerwicy nowotworu zmniejsza aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*) w tkance tłuszczowej, hamując transkrypcję jej genu [37]. Hamuje także syntezę kilku innych enzymów uczestniczących bezpośrednio w syntezie

tłuszczów, takich jak: syntetaza kwasów tłuszczowych [38], karboksylaza acetylo-CoA [39], dehydrogenaza glicerolo-3-fosforanowa, białka wiążące kwasy tłuszczowe [40]. Wpływa również na degradację triacyloglicerolu w adipocytach poprzez aktywację hormonozależnej lipazy [38].

Wzrost produkcji TNF w otyłości stanowi początkowe ogniwo procesu, którego zadaniem jest ograniczenie przyrostu masy ciała. Wtórnie wywoływany proces lipolizy, spadek aktywności LPL oraz rozwój insulinooporności to jego końcowe etapy.

Nadmierna i ciągle stymulowana produkcja TNF doprowadza jednak do rozwoju oporności na działanie tej cytokiny. Dalsze podwyższanie stężenia TNF nie wywiera większego wpływu na procesy przez niego stymulowane. Dascombe i wsp. [41] wykazali, że u szczurów z genetycznie uwarunkowaną otyłością odpowiedź na podanie doczaszkowo TNF, wyrażona zmniejszeniem ilości przyjmowanego pokarmu oraz zwiększeniem termogenezy, była mniejsza niż w grupie kontrolnej bez otyłości.

TNF a nadciśnienie tętnicze

Na podstawie wyników prac przedstawionych w ostatnich latach TNF rozpatruje się coraz częściej jako molekułę uczestniczącą w patomechanizmie rozwoju nadciśnienia tętniczego, szczególnie u osób ze współistniejącą otyłością. Na podstawie analiz genetycznych niektórzy autorzy podkreślają, iż pewne geny determinujące rozwój otyłości mogą również uczestniczyć w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością [42, 43]. Jednym z nich jest TNF. Inni autorzy stwierdzili, że *locus* genu dla TNF jest częścią kompleksu RT1 biorącego udział — według niektórych [44, 45], lecz nie wszystkich [46] — w patogenezie nadciśnienia tętniczego u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem (szczury SHR i nowozelandzkie). W izolowanej populacji rdzennych Kanadyjczyków stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy osoczym TNF a skurczowym ciśnieniem tętniczym w grupie osób z szerokim zakresem otyłości [47]. Istnieją kontrowersyjne dane dotyczące zachowania się TNF w ciężkim zatruciu ciążowym. Zdaniem Kupferminca i Vince [48, 49], u kobiet z tą przypadłością dochodzi do wzrostu stężenia tej cytokiny w osoczu w okresie przedrzucawkowym. W tym okresie opisano również zwiększone stężenie antygeny TNF oraz mRNA TNF w łożysku. Jednak wyniki badań, które przeprowadzili Opsjon i wsp. [50], nie potwierdziły powyższych spostrzeżeń. Dotychczas opisane potencjalne drogi oddziaływania TNF na rozwój nadciśnienia tętniczego wiążą się z jego pośred-

nim wpływem na stymulację insulinooporności, hiperleptynemię, zwiększenie stężenia endoteliny i angiotensyny. Poniżej opisano udział TNF w wymienionych mechanizmach i ich znaczenie w regulacji ciśnienia tętniczego.

TNF a insulinooporność

Często obserwowanym zjawiskiem w praktyce klinicznej jest zwiększone zapotrzebowanie na insulinę u chorych na cukrzycę, u których doszło do rozwoju miejscowej lub ogólnoustrojowej infekcji, urazu. Zjawisko tej przejściowo zwiększonej insulinooporności było znane od wielu lat. Mechanizm niekorzystnego wpływu tych sytuacji klinicznych na metabolizm cukrzycy nie jest do końca wyjaśniony. Wśród potencjalnych czynników wymieniano: hipersekrecję hormonów nadnerczy (adrenaliny, kortyzonu), hipersekrecję glukagonu, nieswoiste zwiększenie wytwarzania IgG wiążących insulinę, lipolizę i utlenianie kwasów tłuszczowych (cykl Randle'a) [51, 52].

W ostatnim okresie w rozwoju insulinooporności rozważa się również potencjalne znaczenie zwiększonego stężenia TNF. Dzięki zastosowaniu metody euglikemicznej klamry metabolicznej, Lang i Dobrescu [53] stwierdzili stan insulinooporności u szczurów z laboratoryjnie wywołaną sepsą (iniekcja *E. Coli*). W jej patogenezie uwzględnili TNF. Jego nadprodukcja w przebiegu infekcji wiąże się ze stymulacją makrofagów przez LPS (lipopolisacharyd ścian komórkowych bakterii) lub inne endotoksyny uwalniane w czasie infekcji. Stwierdzili ponadto, że przewlekłe podawanie TNF szczurom wywołuje oporność na insulinę [54]. W badaniu klinicznym przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach stwierdzono redukcję wrażliwości na insulinę, wyrażoną hiperglikemią, pod wpływem podawania TNF, nie obserwując przy tym obniżenia stężenia insuliny [55].

Hipotezę udziału TNF w patogenezie cukrzycy typu 2 charakteryzującej się znacznie nasiloną opornością na insulinę potwierdzili Kern [16] i Hotamisligil [17]. Stwierdzili oni znacznie zwiększoną ekspresję genu dla TNF oraz podwyższenie stężenia tej cytokiny w surowicy krwi. Podobnie Saghizadeh i wsp. [18] w swoich badaniach stwierdzili nadmierną ekspresję genu dla TNF w mięśniach szkieletowych chorych na cukrzycę, co potwierdziło późniejszą tezę o roli TNF w wywoływaniu stanu ogólnej oporności na insulinę.

Podwyższoną ekspresję genu dla TNF w tkance mięśniowej i tłuszczowej u osób z otyłością oraz cukrzycą odzwierciedla zwiększone stężenie tej cytokiny w krążeniu. W ten sposób działanie TNF nie

ogranicza się wyłącznie do miejsca, w którym jest on syntetyzowany [56–58].

70–80% chorych na cukrzycę typu 2 jest otyłych. Wpływ otyłości na rozwój insulinooporności wiąże się z wieloma niezależnymi mechanizmami. W ostatnich latach scharakteryzowano kilka molekuł związanych z hamowaniem prawidłowego działania insuliny [59–63]. Należą do nich: Rad — potencjalna molekula sygnałowa, której nadprodukcję obserwowano w tkance mięśniowej chorych na cukrzycę typu 2 [64], PC-1 — inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla insuliny [65], leptyna [66], kwasy tłuszczowe [67] oraz czynnik martwicy nowotworu — TNF [24]. W czterech modelach genetycznych otyłości i cukrzycy typu 2 (*fa/fa* otyłe szczury Zuckera, *ob/ob* otyłe myszy, *tub/tub* otyłe myszy i *db/db* otyłe myszy z cukrzycą) ekspresja TNFmRNA była zwiększona i towarzyszył jej wzrost stężenia TNF [24].

Kern i wsp. [16] stwierdzili zwiększoną ekspresję genu dla TNF w tkance tłuszczowej osób otyłych, obserwując jednocześnie korelację pomiędzy TNFmRNA a BMI i stężeniem insuliny. Korelacji tej nie obserwowano u ludzi z BMI > 45 kg/m².

Znaczenie TNF w wywoływaniu insulinooporności potwierdzili również w swej pracy Uasyl i wsp. [68]. Badania przeprowadzono na dwóch grupach myszy: z otyłością wywołowaną dietą oraz z otyłością uwarunkowaną genetycznie (myszy *ob/ob*). W obu grupach wygenerowano nonsensowną mutację w genie dla TNF, a także w genie dla obu typów jego receptorów. Zaobserwowano, iż brak TNF powodował poprawę insulinowrażliwości w obu obserwowanych grupach. Podobne wyniki otrzymano w badaniach prowadzonych przez Ventrego i wsp. [69]. Podanie rozpuszczalnych receptorów dla TNF hamowało wywoływany przez TNF rozwój insulinooporności [24]. W badaniach Dandona i wsp. [26] wykazano, iż spadkowi masy ciała towarzyszyło obniżenie stężenia TNF, co autorzy wiązali z poprawą insulinowrażliwości, obserwowaną w tej grupie chorych [70]. Wyniki te potwierdzają rolę TNF jako ważnego mediatora insulinooporności.

Kolejne dowody na potencjalny udział TNF w patogenezie insulinooporności spowodowały konieczność określenia mechanizmu indukcji tego stanu. Jego poznanie może stanowić bowiem punkt wyjścia do opracowania strategii nowego postępowania terapeutycznego.

Receptor insulinowy ma właściwości enzymu allosterycznego, składającego się z podjednostki α — części regulatorowej oraz β — części katalitycznej. Po związaniu insuliny z podjednostką α dochodzi do zmiany jej konformacji, a następnie do autofosforylacji reszt tyrozynowych podjednostki β . W następstwie tego procesu podjednostka katalityczna β nabiera wła-

ściwości aktywnej kinazy tyrozynowej, fosforylującej reszty tyrozynowe innych białek. Wśród nich główne miejsce w procesie dalszej transdukcji sygnału zajmuje białko IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) [51]. W wielu typach komórek, m.in. mysich i ludzkich adipocytach, fibroblastach, hepatocytach, wykazano, że podawanie TNF powodowało redukcję stymulowanej insuliną autofosforylacji receptora insulinowego [71–75]. Podobne zjawisko zahamowania wywołanej insuliną fosforylacji tyrozyny obserwowano w mięśniach i tkance tłuszczowej otyłych szczurów *fafa* z insulinoopornością [25].

Niektórzy autorzy obserwowali zachodzącą pod wpływem TNF indukcję fosforylacji seryny białka IRS-1 i jego konwersję w inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla insuliny [74–78].

Innym potencjalnym patomechanizmem indukcji insulinooporności przez TNF jest jego wpływ na przenośniki ułatwiające dyfuzję glukozy do komórek. W badaniach *in vitro*, używając hodowli tkankowych adipocytów, wykazano, że komórki poddane działaniu TNF nabierały cech insulinooporności, a insulina nie była w stanie stymulować transportu dokomórkowego heksoz [79]. Za zjawisko to odpowiada zmniejszona ekspresja GLUT4 (*glucose transporter*) — przenośnika glukozy stymulowanego insuliną, występującego głównie w komórkach mięśni szkieletowych, mięśni sercowego i komórkach tłuszczowych. W ten sposób ta cytokina, hamując ekspresję genu u otyłych osób z cukrzycą typu 2, zaburza hemostazę glukozy [13]. W tym samym badaniu, podając rozpuszczalne receptory dla TNF, autorzy uzyskali częściową odwracalność insulinooporności poprzez stymulację dokomórkowego transportu glukozy [80].

Na podstawie ostatnich badań stwierdzono, że mechanizm indukcji insulinooporności u osób otyłych wiąże się ze współlistniejącymi zjawiskami: zmniejszonym dokomórkowym transportem glukozy oraz zaburzeniem transdukcji sygnału powstałego po połączeniu insuliny ze swoistym receptorem. Wygenerowana w ten sposób insulinooporność ma być prawdopodobnie odpowiedzialna za ograniczenie rozwoju otyłości [69].

Zwiększona ekspresja TNF jest elementem fizjologicznej pętli, przypuszczalnie związanej z ograniczeniem rozwoju otyłości, prowadzi jednak do powstania insulinooporności.

Opisano wiele mechanizmów patogenetycznych, poprzez które insulinooporność i związana z nią hiperinsulinemia mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Należy do nich zaburzona natriureza. Efekt antynatriuretyczny wynika z bezpośredniego wpływu insuliny na nerki, co wykazano, podając insulinę bezpośrednio do tętnicy nerkowej, w wyniku czego wydalanie sodu z moczem zmniejszyło się o 50% [81].

Kolejny mechanizm wiąże się z defektem polegającym na braku odpowiedzi na wzrost wolemii w postaci zmniejszenia oporu obwodowego [82, 83]. Uwzględnia się brak właściwej reakcji na bezpośredni rozszerzający wpływ insuliny na ścianę naczyniową [84].

Wielu autorów opisało również mechanizm polegający na pobudzeniu układu współczulnego pod wpływem zwiększonego stężenia insuliny [85–88].

Insulinooporność i hiperinsulinemia mogą również oddziaływać, według niektórych autorów, poprzez zwiększenie stężenia aldosteronu i aktywności reninowej osocza [89].

Wreszcie rozpatruje się również wpływ insulinooporności i hiperinsulinemii, będących zaburzeniami pierwotnymi, na układ transportujący jony. Zarówno insulinooporność, jak i hiperinsulinemia mogą prowadzić do zaburzeń jonowych we wnętrzu komórek ściany naczyniowej, co sprzyja ich zwiększonej kurczliwości i przebudowie, powodując nadciśnienie tętnicze [90–92].

TNF a leptyna

W badaniu Kirchgessnera [93] poddanie hodowli adipocytów działaniu TNF prowadziło do stymulacji wydzielania leptyny przez te komórki, z maksymalnym efektem po 6 godzinach [93]. Stymulacja ta była nieznacznie osłabiona po dodaniu cykloheximidu — inhibitora syntezy białek. Do całkowitego zahamowania uwalniania leptyny w modelu hodowli komórkowej, zachodzącego pod wpływem TNF, dochodziło po podaniu inhibitora sekrecji — brefeldiny A. Dowodzi to, iż TNF wpływa na wydzielanie leptyny na etapie postranslacyjnym.

Wzrost stężenia leptyny w surowicy obserwowano również u myszy, którym podano tę cytokinę [93]. U otyłych myszy z nonsensowną mutacją TNF stężenie krążącej leptyny było znamienne niższe, a równocześnie zawartość leptyny w tkance tłuszczowej była wyższa niż w grupie otyłych myszy z prawidłowym układem TNF.

Autorzy badania sugerują, że zwiększona ekspresja TNF w tkance tłuszczowej u osób otyłych może odpowiadać za związaną z otyłością hiperleptynemię [93].

Leptyna, peptyd odkryty w 1994 roku [94], może w istotny sposób uczestniczyć w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Analizując relację pomiędzy ciśnieniem tętniczym i leptynemią, łącznie, u osób z prawidłowym ciśnieniem i nadciśnieniem, stwierdzono znamienne dodatnią korelację pomiędzy leptyną a: średnim [95–97], skurczowym [97, 98] i rozkurczowym [97, 98] ciśnieniem tętniczym. Hormon ten jest elementem mechanizmu sprzężenia zwrotnego

nego pomiędzy zapasami tłuszczu w ustroju a ośrodkiem sytości w ośrodkowym układzie nerwowym, uczestnicząc w długoterminowej regulacji zasobów energetycznych ustroju [99, 100]. Modelowymi badaniami stanowiącymi punkt wyjścia w dyskusji nad znaczeniem leptyny w kontroli ciśnienia tętniczego były badania Sheka, Casto i Dunbara [101–103]. Stwierdzono w nich, że podanie do komór ośrodkowego układu nerwowego egzogennej leptyny wywołuje wzrost ciśnienia tętniczego. Potencjalne mechanizmy, poprzez które leptyna wpływa na wzrost ciśnienia tętniczego, ciągle jeszcze poddaje się badaniom i dyskutuje.

Wśród nich ważne miejsce zajmuje pobudzenie przez leptynę układu współczulnego [104, 105]. Wzrostowi ciśnienia tętniczego u szczurów, wywołanemu infuzją leptyny, towarzyszyło zwiększenie zarówno częstości akcji serca [101], jak i oporu obwodowego naczyń krwionośnych [101, 102]. Rozpatruje się również wpływ leptyny na przebudowę ściany naczyniowej. Oda i wsp. w badaniach *in vitro* wykazali, że leptyna stymuluje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich ściany aorty [106]. Dalszych badań wymaga również znaczenie zjawiska oporności cewek nerkowych na diuretyczne i natriuretyczne działanie leptyny u chorych na nadciśnienie tętnicze, powodujące zwiększenie reabsorpcji wody i sodu. Chociaż egzogenna leptyna wykazuje działanie natriuretyczne i diuretyczne, to efekt ten może ulec supresji w następstwie pobudzenia przez leptynę układu współczulnego [105].

Inne potencjalne drogi wpływu TNF na regulację ciśnienia tętniczego

Inną potencjalną rolę TNF w indukcji nadciśnienia tętniczego jest jego wpływ na produkcję endoteliny. Kahaleh i wsp. [107] wykazali znaczenie TNF w dysfunkcji śródbłonna. Czynniki martwicy nowotworu stymulował produkcję endoteliny, silnego czynnika wazokonstrykcyjnego, przez komórki mięśni gładkich naczyń. Winkler i wsp. [108] wykazali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem TNF a oszczowym stężeniem endoteliny-1 u pacjentów z otyłością androidalną.

W kilku badaniach u szczurów SHR zaobserwowano, że synteza i sekrecja TNF w odpowiedzi na silny stymulator jego produkcji — lipopolisacharyd ściany komórkowej — były większe w porównaniu z grupą osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Efekt ten był najbardziej widoczny w tkance tłuszczowej i wiązał się ze zwiększoną ekspresją genu dla angiotensynogenu [109], co pośrednio wskazuje na modulujący wpływ TNF na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA).

Podsumowanie

Wyniki prac wielu autorów potwierdzają, iż otyłości towarzyszy zwiększona synteza TNF w tkance tłuszczowej. Wśród wielu dróg oddziaływania tej cytokiny opisano jej wpływ na stężenia endoteliny, leptyny, układ RAA, rozwój insulinooporności. Istnieje wiele dowodów potwierdzających udział insulinooporności, leptyny, endoteliny, układu RAA w złożonej patogenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego też TNF należy uznać za potencjalne, ważne ogniwo, które łączy tak często współwystępujące otyłość i nadciśnienie tętnicze. Lepsze poznanie i zrozumienie tych mechanizmów pozwoli być może na zwiększenie możliwości i efektywności postępowania terapeutycznego.

Streszczenie

Istnieją liczne badania epidemiologiczne wskazujące na istnienie silnej zależności między występowaniem otyłości a nadciśnieniem tętniczym. Według badania NHANES II ryzyko pojawienia się nadciśnienia tętniczego jest trzykrotnie większe u osób otyłych niż u osób bez otyłości. Opisano wiele mechanizmów biorących udział w rozwoju nadciśnienia u chorych otyłych. Coraz większą uwagę zwraca się na substancje o charakterze hormonów, produkowane przez tkankę tłuszczową. Jedną z nich to czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) — pleiotropowa cytokina, do niedawna kojarzona jedynie z działaniem przeciwnowotworowym i wpływem na układ immunologiczny. Jej potencjalny udział w kontroli ciśnienia tętniczego u osób otyłych stał się przedmiotem licznych badań. W pracy przedstawiono mechanizmy, poprzez które TNF w pośredni sposób może wpływać na wartości ciśnienia tętniczego. Należą do nich: indukcja insulinooporności, zwiększona sekrecja leptyny, podwyższone stężenie endoteliny, wpływ na układ RAA.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, otyłość, czynnik martwicy nowotworu, insulinooporność, leptyna, endotelina

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 2, strony 133–141.

Piśmiennictwo

1. Rywik S. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 1999; 9: 3–10.
2. Larimore J.W. A study of blood pressure in relation to type of bodily habitus. *Arch. Intern. Med.* 1923; 31: 567–572.
3. Faber A. Readings of blood pressure of 1000 healthy individuals age 20–25 years: An antropometric study. *Scand. Arch. Physiol.* 1924; 45: 189–203.

4. Chiang B.N., Perlman L.V., Epstein F.H. Overweight and hypertension. *Circulation* 1969; 39: 403–421.
5. Higgs M., Kannel W., Garrison R., Pinsky J., Stokes J.I. Hazards of obesity: the Framingham experience. *Acta Med. Scand.* 1988; 723: 23–36.
6. Rocchini A.P., Katch V., Schork A., Kelch R.P. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987; 10: 267–273.
7. Reisen E., Abel R., Modan M., Silveberg D.S., Eliahou H.E., Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 1–6.
8. Van Itallie T.B. The problem of obesity: health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 983–988.
9. Hall J.E. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension* 1994; 23: 381–394.
10. Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sympatho-excitatory hormone. Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96: 4104–4113.
11. Scherrer U., Randin D., Tappy L., Vollenweider P., Jequier E., Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 1994; 89: 2634–2640.
12. Tuck M.L. Obesity, the sympathetic nervous system and essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19 (supl. I): 67–77.
13. Bullo-Bonet M., Garcia-Lorda P., Lopez-soriano F.J., Argiles J.M., Salas-Salvado J. Tumor necrosis factor, a key role in obesity? *FEBS Letters* 1999; 451: 215–219.
14. Aggarwal B.B., Natarajan K. Tumor necrosis factor: developments during the last decade. *Eur. Cytokin. Netw.* 1996; 7: 93–124.
15. Jakóbiński M. i wsp. *Immunologia*. PWN 1995.
16. Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M., Bosch R.J., Deem R., Simsoo R.B. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2111–2119.
17. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2409–2415.
18. Saghizadeh M., Ong J.M., Garvey W.T., Henry R.R., Kern P.A. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1111–1116.
19. Grell M., Wajant H., Zimmermann G., Scheurich P. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 570–575.
20. Peschon J.J., Torrance D.S., Stocking K.L., Glaccum M.B., Otten C., Willis C.R. i wsp. The receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J. Immunol.* 1998; 160: 943–952.
21. Moreau E., Philippe J., Couvent S., Leroux-Roels G. Interference of soluble TNF-alpha receptors in immunological detection of tumor necrosis factor-alpha. *Clin. Chim.* 1996; 42: 1450–1453.
22. Fernandez-Real J.M., Broch M., Ricart W., Casamitjana R., Gutierrez C., Vendrell J., Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis receptor 2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998; 47: 1757–1762.
23. Aderka D., Engelmann H., Maor Y., Brakesbusch C., Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J. Exp. Med.* 1992; 175: 323–329.
24. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
25. Hotamisligil G.S., Budavari A., Murray D., Spiegelman B.M. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1543–1549.
26. Dandona P., Weinstock R., Thusu K., Abdelrahman E., Ijada A., Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2907–2910.
27. Nilsson J., Jovinge S., Niemann A., Reneland R., Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Arterio. Thromb. Biol.* 1998; 830: 1199–1202.
28. Winkler G., Salamon F., Salamon D.G.S., Simon K., Cseh K. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels can contribute to the insulin resistance in type II (non-insulin-dependent) diabetes and in obesity. *Diabetologia* 1998; 41: 860–861.
29. Eckel R.H. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet* 1992; 340: 1452–2453.
30. Hotamisligil G.S., Arner P., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 451–455.
31. Tsigos C., Kyrou I., Chala E., Tsapogas P., Stavridis J.C., Raptis S.A. i wsp. Circulating Tumor Necrosis Factor Alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism* 1999; 48, 10: 1332–1335.
32. Strączkowski M., Kowalska I., Strączkowska S., Stępień A., Skibińska E., Szelachowska M. i wsp. Changes in tumor necrosis factor- α system and insulin sensitivity during an exercise training program in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol* 2001; 145: 2773–2800.
33. Morin C.L., Eckel R.H., Marcel T., Pagliassotti M.J. High fat diets elevate adipose tissue-derived tumor necrosis factor-alpha activity. *Endocrinology* 1997; 138: 4665–4671.
34. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. R. Soc. Seria B* 1953; 140: 578–592.
35. Rothwell N.J. Cytokines and thermogenesis. *Int. J. Obes. Relat. Disord.* 1993; 17: 98–101.
36. Grunfeld C., Zhao C., Fuller J., Pollock A., Moser A., Friedman J. i wsp. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob. gene product, in hamsters. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2152–2157.
37. Semb H., Peterson J., Tavernier J., Olivecrona T. Multiple effects of tumor necrosis factor on lipoprotein lipase in vivo. *J. Biol. Chem.* 1987; 262: 8390–8394.
38. Pekala P.H., Kawakami M., Angus C.W., Lane M.D., Cerami A. Selective inhibition of synthesis of enzymes for de novo fatty acid biosynthesis by endothelin-induced mediator from exude cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1983; 80: 2743–2747.
39. Pape M.E., Kim K.H. Effects of tumor necrosis factor on acetyl-coenzyme A carboxylase gene expression and proadipocyte differentiation. *Mol. Endocrinol.* 1988; 2: 395–403.
40. Torti F.M., Dieckmann B., Beutler B., Cerami A., Ringold G.M. A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: an in vitro model of cachexia. *Science* 1985; 229: 867–869.
41. Descombe M.J., Hardwick A., Lefevre R.A., Rothwell N.J. Impaired effects of interleukin-1 beta on fever and thermogenesis in genetically obese rats. *Obes. Relat. Metab. Disord.* 1989; 13 (3): 367–373.

42. Rice T., Province M., Perusse L., Bouchard C., Rao D.C. Cross-trial familial resemblance for body fat and blood pressure: familial correlations in the Quebec family study. *Am. J. Hum. Genet.* 1994; 55: 1019–1029.
43. Allison D.B., Heshka S., Neale M.C., Tishler P.V., Heymsfield S.B. Genetic, environmental, and phenotypic links between body mass index and blood pressure among women. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 55: 335–341.
44. Hamet P., Kong D., Pravenec M., Kunes J., Kren V., Klir P. i wsp. Restriction fragment length polymorphism of hsp70 gene, localized in the RT1 complex, is associated with hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19: 611–614.
45. Harris E.L., Grigor M.R., Thompson C.M. Cosegregation of the TNF- α locus with cardiovascular phenotypes in the F2 generation of a New Zealand genetically hypertensive and Brown Norway cross. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998; 25: 204–207.
46. Lodwick D., Kaiser M.A., Harris J., Privat P., Vincent M., Sassard J. i wsp. Failure of the heat-shock protein 70 locus to cosegregate with blood pressure in spontaneously hypertensive rat X Wistar-Kyoto rat cross. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1047–1051.
47. Zinman B., Hanley A.J.G., Harris S.B., Kwan J., Fantus J.G. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 272–278.
48. Kupferminc M.J., Peaceman A.M., Wigton T.R., Rehnberg K.A., Socol M.L. Tumor necrosis factor- α is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170: 1752–1757.
49. Vince G.S., Startkey P.M., Austgulen R., Kwiatkowski D., Redman C.W. Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumor factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 102: 20–25.
50. Opsjon S.L., Austgulen R., Waage A. Interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor at delivery in preeclamptic disorders. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1995; 74: 19–26.
51. Czyżyk A. Patofizjologia i klinika cukrzycy. PWN 1997.
52. Coopan R. Infection and diabetes. W: Marble A., Krall L.P., Bradley R.F., Christlieb A.R., Soeldner J.S. red. Joslin's diabetes mellitus, 12th edition. Lea and Febiger, Philadelphia 1985, 742.
53. Lang C.H., Dobrescu C. Sepsis induced changes in vivo insulin action in diabetic rats. *Am. J. Physiol.* 1989; 257: 301–308.
54. Lang C.H., Dobrescu C., Bagby G.J. Tumor necrosis factor impair insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992; 130: 43–52.
55. Van der Poll T., Romijn A., Endert E., Borin J.J.J., Bulter H.R., Sauerwein H.P. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *Am. J. Physiol.* 1991; 261: 247–265.
56. Katsuki A., Sumida Y., Murashima S., Murata K., Takarada Y., Ito K. i wsp. Serum levels of tumor necrosis factor- α are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 859–862.
57. Winkler G., Salamon F., Harnos G., Salamon D., Speer G., Szekeres O i wsp. Elevated serum tumor necrosis factor- α concentrations and bioactivity in type 2 diabetics and patients with android type obesity. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 42: 169–174.
58. Paolisso G., Rizzo M.R., Mazziotti G., Tagliamonte M.R., Gambardella A., Rotondi M. i wsp. Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor- α . *Am. J. Physiol.* 1998; 275: 294–299.
59. Olefsky J.M., Molina J.M. Insulin resistance in man. W: Rifkin H., Porte D.J. red. Diabetes Mellitus. 4th end. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1990: 121–153.
60. Moller D.E. Insulin Resistance. UK: John Wiley & Sons Ltd. 1993.
61. Katz E.B., Stenbit A.E., Hatton K., DePinho R., Charron M.J. Cardiac and adipose tissue abnormalities but not diabetes in mice deficient in Glut4. *Nature* 1995; 377: 151–155.
62. Freidenberg G.R., Henry R.R., Klein H.H., Reichart D.R., Olefsky J.M. Decreased kinase activity of insulin receptors from adipocytes of non insulin-dependent diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1987; 790: 240–250.
63. Saad M.J.A., Araki E., Miralpleix M., Rothenberg P.L., White M.F., Kahn C.R. Regulation of insulin receptor substrate-1 in liver and muscle of animal models of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1839–1849.
64. Reynet C., Kahn C.R. Rad: a member of the Ras family overexpressed in muscle of type II diabetic humans. *Science* 1993; 262: 1441–1444.
65. Maddux B.A., Sbraccia P., Kumakura S., Sasson S., Youngren J., Fisher A. i wsp. Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nature* 1995; 373: 448–451.
66. Cohen B., Novick D., Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185–1188.
67. Boden G. Role of fatty acids in pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3–10.
68. Uasyl K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389: 610–614.
69. Ventre J., Doebber T., Wu M., MacNaul K., Stevens K., Pasparakis M. i wsp. Targeted disruption of the tumor necrosis factor- α gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes* 1997; 46: 1526–1531.
70. Friedenberg G.R., Reichart D., Olefsky J.M., Henry R.R. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J. Clin. Invest.* 1988; 82: 1398–1406.
71. Liu L.S., Spelleken M., Rohrig K., Hauner H., Eckel J. Tumor necrosis factor- α acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes* 1998; 47: 515–522.
72. Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M. TNF- α inhibits signaling from insulin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 4854–4858.
73. Feinstein R., Kanety H., Papa M.Z., Lunenfeld B., Karasik A. Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 26055–26058.
74. Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M.F., Spiegelman B.M. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665–668.
75. Kroder G., Bossenmaier B., Kellerer M., Capp E., Stoyanov B., Mulhofer B. i wsp. Tumor necrosis factor- α and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1471–1477.
76. Ahmad F., Goldstein B.J. Functional association between the insulin receptor and the transmembrane protein-tyrosine phosphatase LAR in intact cells. *J. Cell. Biochem.* 1997; 64: 117–127.

77. Storz P., Doppler H., Wernig A., Pfizenmaier K., Muller G. TNF inhibits insulin induced STAT5 activation in differentiated mouse muscle cells pm128. *FEBS Lett.* 1998; 440: 41–45.
78. Haring H.U., Kellerer M., Mosthaf L. Modulation of insulin signalling in non-insulin-dependent diabetes mellitus: significance of altered receptor isoforms patterns and mechanisms of glucose-induced receptor modulation. *Diabetologia* 1994; 37: 149–154.
79. Stephens J.M., Pekala P.H. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α . *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 21839–21845.
80. Spiegelman B.M., Hotamisligil G.S. Through thick and thin: wasting, obesity, and TNF α . *Cell* 1993; 73: 625–627.
81. DeFronzo R.A. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981; 21: 165–171.
82. Alexander J.K. Obesity and the circulation. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* 1963; 32: 799–803.
83. Reisin E., Frohlich E.D., Messerli F.H., Dreslinski G.R., Dunn F.G., Jones M.M. i wsp. Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 315–319.
84. Anderson E.A., Mark A.L. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 136–141.
85. Grassi G., Servalle G., Cattaneo B.M., Bolla G.B., Lanfranchi A., Columbo M. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560–563.
86. Landsberg L., Troisi R., Parker D., Young J.B., Weiss S.T. Obesity, blood pressure and the sympathetic nervous system. *Ann. Epidemiol.* 1991; 1: 295–303.
87. Landsberg L., Young J.B. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int. J. Obes.* 1985; 9 (supl. 2): 63–68.
88. Rendina V., Iaccarino G., Volpe M., Trmarco B., Sacca L., Lembo G. i wsp. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 24–29.
89. Miyazaki Y., Shimamoto K., Ise T., Shiiki M., Higashiura K., Hirata A. i wsp. Effects of hyperinsulinaemia on renal function and the pressor system in insulin-resistant obese adolescents. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996; 23: 287–290.
90. Pontremali R., Rivera A., Canessa M. Insulin and cytosolic Ca^{2+} (Cal) modulate the human red cell Na/H exchanger (EXC) (streszczenie). *Clin. Res.* 1991; 39: 192A.
91. Moor R.D. Stimulation of Na:H exchange by insulin. *Biophys. J.* 1981; 33: 203–210.
92. Caness M., Falkner B., Hulman S. Red blood cell Na/H exchanger (EXC) activity is elevated in young hypertensive blacks (streszczenie). *Hypertension* 1991; 18: 378.
93. Kirchgessner T.G., Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M., Hotamisligil G.S. Tumor necrosis factor α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J. Clin. Invest.* 1997; 100, 11: 2777–2782.
94. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Position cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
95. Agata J., Masuda A., Takada M. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 1171–1174.
96. Saito I., Hirose H., Kawabe H., Ito H., Saruta T. Serum leptin concentration in adolescents and adults with untreated essential hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16 (supl. 2): 156.
97. Kokot F., Adamczak M., Więcek A., Cieplik J. Does leptin play a role in the pathogenesis of essential hypertension? *Kidney Blood Pres. Res.* 1999; 22 (3): 154–160.
98. Leyva F., Godsland I.F., Ghatei M., Proudler A.J., Aldis S.W.C., Bloom S. i wsp. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 928–933.
99. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763–770.
100. Auwerx J., Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 353: 737–742.
101. Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31 (cz. 2): 409–414.
102. Dunbar J.C., Hu Y., Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 2040–2043.
103. Casto R.M., Van Ness J.M., Overton J.M. Effects of central leptin administration on blood pressure in normotensive rats. *Neurosci. Lett.* 1998; 246: 29–32.
104. Collins S., Kuhn C.M., Petro A.E., Swick A.G., Chrnyk B.A., Surwit R.S. Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1996; 389: 677.
105. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.L., Sivitz W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 270–278.
106. Oda A., Taniguchi T., Takahashi A. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Atherosclerosis* 1997; 134: 1–2.
107. Kahaleh M.B., Fan P.S. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997; 15: 163–167.
108. Winkler G., Lakatos P., Salamon F., Nagy Z., Speer G., Kovacs M. i wsp. Elevated serum TNF- α level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabetic. Med.* 1999; 16: 207–211.
109. Nyui N., Tamura K., Yamaguchi S., Nakamaru M., Ishigami T., Yabana M. i wsp. Tissue angiotensinogen gene expression induced by lipopolysaccharide in hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 859–867.